



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **03173900 A**(43) Date of publication of application: **29.07.91**

(51) Int. Cl

**C07K 15/12**  
**A61K 45/08**  
**A61K 49/02**  
**C07K 5/02**  
**G01N 33/53**  
**G01N 33/532**  
**// A61K 39/00**  
**G01N 33/577**

(21) Application number: **02248965**(22) Date of filing: **20.09.90**(30) Priority: **21.09.89 FR 89 8912622**(71) Applicant: **IMMUNOTECH PARTNERS**

(72) Inventor: **BARBET JACQUES**  
**MICHEL DELAAGE**  
**GRUAZ-GUYON ANNE**  
**LE DOUSSAL JEAN-MARC**

(54) **IMMUNOLOGICAL REAGENTS**

## (57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide imminological reagents useful for visualization and destruction of cells as a target especially for animal cells, comprising a hydrophilic hapten and an effector group containing a radioactive isotope wherein the hapten and the effector are linked by a connecting chain.

**CONSTITUTION:** The objective reagent comprising two

hydrophilic haptens and an effector group comprising a radioactive isotope or known to be able to be labelled by a radioactive isotope, or comprising an active principle or known to be able to bind an active principle, linked by a connecting chain which is not a polymer. Preferably the hydrophilic haptens have a dissociation constant of  $>1$  between water and butanol and a dissociation constant of  $\leq 10^{-5}$  with their specific antibody.

**COPYRIGHT:** (C)1991,JPO

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-173900

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 K 15/12  
A 61 K 45/08  
49/02

識別記号

ADU

A

庁内整理番号

8619-4H  
9051-4C  
9051-4C※

⑬公開 平成3年(1991)7月29日

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全7頁)

⑭発明の名称 免疫試薬

⑰特 願 平2-248965

⑱出 願 平2(1990)9月20日

優先権主張 ⑳1989年9月21日㉑フランス(FR)㉒8912622

⑲発 明 者 ジャック バルベ フランス国, 13009 マルセイユ, リュ プレーヌ-レイ  
20⑲発 明 者 ミシエル デラージュ フランス国, 13001 マルセイユ, リュ アドルフ テイ  
エ 16⑲発 明 者 アンヌ グロー-ギュ フランス国, 92100 ブローニュ, アブニュ ビクトル-  
イヨン ユーゴ 41⑳出 願 人 イミュノテク パート フランス国, 13288 マルセイユ セデ 9, カセ 915-  
ナーズ リュミニ, ルート レオン ラシヤン 70

㉑代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

免疫試薬

## 2. 特許請求の範囲

1. 2個の親水性ハプテン、及び放射性同位元素を含むかもしくは放射性同位元素により標識され得ることが知られており又は活性成分を含むかもしくは活性成分に結合し得ることが知られている成分を含むエフェクター基を含んで成り、これらがポリマーではあり得ない連結橋により連結されていることを特徴とする誘導体。

2. 前記親水性ハプテンが1より大きい水-ブタノール解離定数を有することを特徴とする誘導体。

3. 前記ハプテンがそれらに対して特異的な抗体と共に $10^{-5}$ 以下の解離定数を有することを特徴とする誘導体。

4. ハプテンがキレート化基であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の誘導体。

5. 前記ハプテンが、ペプチドである連結橋により前記エフェクター基に連結されていることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の誘導体。

6. 前記キレート化基がDTPAの誘導体であることを特徴とする、請求項4又は5に記載の誘導体。

7. 前記連結橋がフェノール基を含んで成ることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の誘導体。

8. 前記連結橋がチロシンを含んで成るか又はチロシンから成ることを特徴とする、請求項7に記載の誘導体。

9.  $N-\alpha-DTPA$ -チロシル- $N-\epsilon-DTPA$ -リジン。

10.  $N-\alpha-N-\epsilon$ -ジ- $(DTPA-グリシル)$ -リジル-チロシン。

11.  $N-\alpha-N-\epsilon$ -ジ-(ヒスタミン-サクシニル-グリシル)-リジル-チロシン。

12.  $N-\alpha$ -アセチル、 $N-\epsilon-DTPA$ 、L-リジル-L-チロシル- $N-\epsilon-DTPA$ -L-リジル

ーアミド。

13. N- $\alpha$ -アセチル、N- $\epsilon$ -（ヒスタミン-サクシニル-グリシル）-L-リジール-L-チロシル-N- $\epsilon$ -（ヒスタミン-サクシニル-グリシル）-L-リジール-アミド。

14. 請求項1～13のいずれか1項に記載の誘導体の診断又は療法への利用。

15. 請求項1～13のいずれか1項に記載の誘導体、及び該誘導体のハプテン基を認識する抗体又は抗体断片と接合した、細胞タイプ又は特定の組織を認識する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体、を含むことを特徴とする診断用又は療法用キット。

16. 所与のハプテンに対する親和性を有する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体に結合した、特定の生物体の正常なもしくは病的な構成成分又は特定の細胞タイプに対する親和性を有する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体から構成された接合体、並びに該接合体に対応する及び放射能標識のため又は活性成分に結合するために

有する第二抗体又は抗体断片に接合した、動物の細胞タイプ、特定の組織又は構成成分に対する親和性を有するモノクローナル抗体又は抗体断片、並びに（b）前記抗体の1つにより、及び可視化要素又は活性なもしくは可視化要素と反応性であり得ることが知られている生成物又は標的細胞を破壊することが意図される活性生成物により構成される成分により、認識される少なくとも2個の同一の又は異なるハプテンから成る分子、を含んで成る。

生成物（b）は以後「プローブ」と称される。

標的細胞の満足すべき可視化を行うことが望ましい場合、バックグラウンドノイズをできる限り低下せしめることが望ましい。同様に、細胞毒性活性成分が通常ある程度の毒性を示す観点から、それらが投与された後できるだけ早く、破壊されるべき標的細胞のレベルにおいてのみそれらに遭遇することが望ましい。

この理由のため、本発明は、2個の親水性ハプテン、及び放射性同位元素を含むかもしくは放射

適当な少なくとも1つの部位に対応する少なくとも2個のハプテンを含んで成る合成分子、を含んで成りこれらが共有結合している免疫試薬であって、該合成分子が請求項1～13のいずれか1項に記載の誘導体であることを特徴とする免疫試薬。

### 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、動物細胞を検出又は破壊する観点から動物細胞を特に標的にすることが意図される特に免疫試薬として使用され得る誘導体、これらを含む試薬キット、並びに細胞の可視化及び破壊のためのそれらの使用に関する。

〔従来の技術〕

フランス特許出願No.86.13146及びヨーロッパ特許出願No.87.430031.2は生体内で動物細胞を検出又は破壊するために動物細胞を標的にすることを意図する免疫試薬を記載している。

これらの免疫試薬は2つのタイプの生成物、すなわち（a）特定のハプテン基に対する親和性を

性同位元素により標識され得ることが知られているか又は活性成分を含むかもしくは活性成分に結合し得ることが知られている成分を含むことが知られていないエフェクター基を含んで成ることを特徴とする誘導体に関する。これらの誘導体は前記b）に記載した生成物に類似する。

本発明の範囲内において、「ハプテン」は抗体にその結合部位の1個のレベルにおいて特異的に結合することができる分子を意味する。これは、それ自体は抗原性ではないが巨大分子への共有結合により抗原性となる分子である。その分子量は通常1500ダルトン未満である。

「親水性」なる語は、中性水性相（生理的条件に近い）と、水と完全には混和性でない有機溶剤、例えばn-ブタノールとの間の分配定数が単離されたハプテンについて1より大きいことを意味する。この測定は特に、等量のブタノールと混合された10mM Hepes, 150mM NaCl (pH 7.4) 中のハプテン溶液を2時間攪拌した後に行うことができる。

本発明の好ましいハプテンは 300～1500ダルト

ンの分子量を有し、そして極性化学基を含有する。特に、これらの基はアルコール、アミン、カルボン酸、スルホン酸、及びリン酸基、並びにそれらのエステル及びアミドである。

本発明の対象である誘導体の内、これらのハプテンがそれらに対して特異的な抗体との間に $10^{-5}$  M以下、特に $10^{-6}$  M以下の解離定数を有することを特徴とするものが好ましい。この定数は、pH、温度及び塩濃度に関して通常の条件下で決定される。

前記フランス特許において示されているように、ハプテンは広範囲の種類の構造を包含することができる。しかしながら、特に好ましいハプテンはキレート化基を含んで成るものである。

「キレート化基」なる語は、非常に安定な態様で金属原子と配座する(co-ordinate)ことができる分子を意味する。

本発明の親水性ハプテンとして最も有意義なキレート化基はポリアミノカルボン酸、特にジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)及びその誘

導体である。

これらのキレート化基は金属を含有していても含有していなくてもよく、そして錯化インジウムを含有するものが特に好ましい。

好ましいハプテンはまた、極性アミノ酸特にヒスチジンの誘導体及びヒスタミンの誘導体、そして特にヒスタミン-サクシニル-グリシンを包含する。これはまた、フルオレッセイン及びその誘導体、並びメトトレキセートを示すことができる。

プローブにおいて、ハプテン及びエフェクター基は連結橋により安定な態様で連結される。後者は、1個のプローブ分子の1又は複数のハプテンへの少なくとも2個の特異的な抗体の同時的結合を行うことを可能にし、そしてそれ故に、好ましい特定の複合体の形成を可能にする。

ハプテンの1つはまたエフェクターとしても役立つことができ、特にプローブ中でその原子の1つを放射性同位元素又は活性成分、例えば下記のものにより置き換えることができ、該活性成分の1つの部分はまたハプテンを形成することができる

る。DTPA-インジウムを例示することができる。

「エフェクター基」なる表現は、プローブの使用の後に生物体中の標的への所望の効果を担当する化学基を意味する。エフェクター基は、プローブ蓄積部位の検出、又は例えば蓄積部位のレベルでの細胞の破壊を行うことができる。

第一のタイプの用途においては、エフェクター基は、例えば、適当な物理的手段により検出され得る1又は複数の原子、例えば放射特にガンマ放射を行う放射性原子を含んで成る。核磁気共鳴シグナルを妨害するために十分に常磁性の原子又は化学基を示すこともできる。

第二のタイプの用途において、エフェクター基は、イオン化放射、例えば放射能療法のための $\beta$ 又は $\alpha$ 線放射の1又は複数の放射物を含んで成ることができる。このものはまた、それ自体が細胞毒性能力を有する1又は複数の化学基、例えばアルキル化剤、メトトレキセート、ビンカルカロイド、アンスラサイクリン、又は植物性もしくは細菌性毒性、例えばリシンもしくはジフテリア毒

素、あるいは外的放射の作用のもとで例えばポリフィリンを含んで成ることができる。

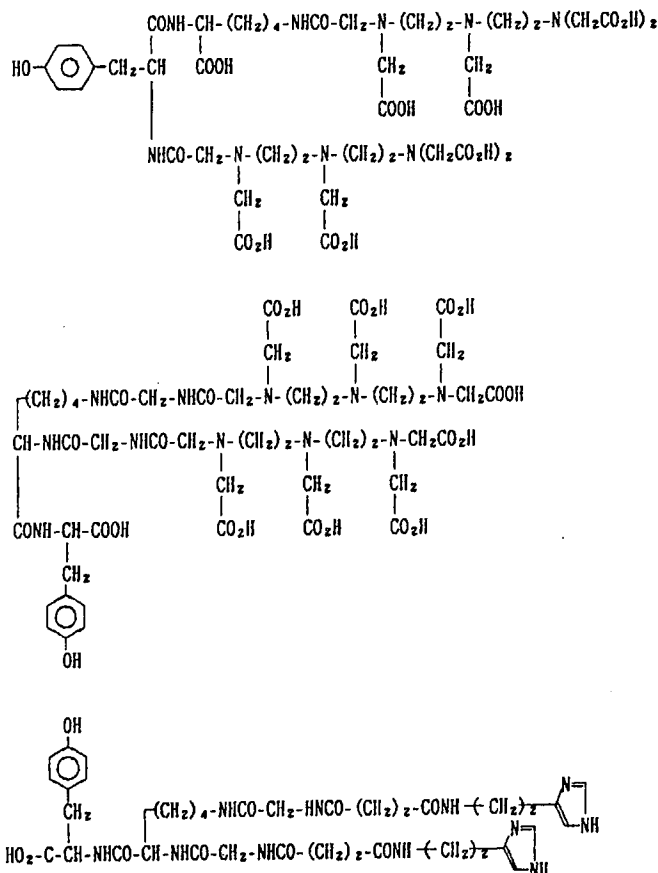
好ましい連結橋は、ハプテンの適切な分離を可能にするもの、特に10オングストロームより大きいものである。

好ましくは、これらの連結橋は、生物体に注射された後、加水分解に対してあまり感受性ではない。連結橋として、ペプチド結合を有するアミノ酸、特にD-系列のアミノ酸が好適に使用される。

幾つかの特定の用途のため、前記の連結橋はフェノール基を含んで成り、そして特に、チロシン又はチロシン構成成分を含有する連結橋が好ましい。

本発明の対象である誘導体はまた好ましくは、そのハプテンがグリシルーサクシニルーヒスタミンであって、フェノール性ジアミンに、特にチロシンを含有するペプチドに結合しているものを包含する。

本発明の好ましい誘導体は特に、下記のチロシン誘導体、すなわち次の式：



のハプテンに対して特異的な抗体特にモノクローナル抗体又は抗体断片に結合した、生物体特にヒトの細胞又は正常のもしくは病的な成分に対して特異的な抗体特にモノクローナル抗体又は抗体断片、やはり好ましくはモノクローナル抗体の断片から構成された二重特異性抗体接合体が、使用されるプローブに従って成人においては0.1 mg～1 g、そして好ましくは1～100 mgの投与量で注射される。

誘導体 a) は、単独で、あるいはそれぞれ生物体の種々の正常な又は病的な細胞又は構成成分への特定の特異性及び同じハプテンに対する特異性を有する混合物(カクテル)の部分として使用することができる。

本発明の誘導体を注射した後、例えばシンチグラフィ(scintigraphy)又はNMRイメージングのために当業界においてよく知られている装置を用いて測定又は検出が行われる。

アントロップ診料の場合、0.1～100 mCi、そしてさらに特定すれば3～10 mCiの活性が適用され

で表わされる、

N- $\alpha$ -DTPA-チロシル-N- $\epsilon$ -DTPA-リジン；

N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (DTPA-グリシル)-リジルーチロシン；及び

N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (ヒスタミン-サクシニルーグリシル) リジルーチロシン；

を包含する。

上記の誘導体は2個の親水性ハプテン基及びエフェクター基のために顕著な性質を示す。

従って本発明は、診断又は療法のための上記のタイプの誘導体の使用に関する。

これらの用途のため、特に前記ヨーロッパ特許出願No.87.430031.2に言及することができる。

これらの診断的用途の観点から、本発明の誘導体は例えばヒト又は動物に静脈注射することができる。

プローブの注射と同時に又はその前(例えば、数分間～数時間前、好ましくは12～48時間前)に、生成物 a) として下記するような好ましくは問題

る。

同様に、エフェクターとして適当な活性成分、特に細胞毒性成分を有する本発明のプローブを用いて、疾患、例えば腫瘍の局所的治療を行うことができる。

次に、投与量は正常器官、特に骨髄に対する活性成分の二次毒性により限定されるであろう。

放射免疫療法のためには、好ましい投与量は例えば50 mCi～1 Ciである。

本発明の誘導体の特定の用途を考慮して、本発明はまた診断又は療法キットに関し、これらのキットは、本発明の誘導体の少なくとも一種、例えば前記のもの、及び該誘導体のハプテン基を認識する第二抗体又は抗体断片と結合した、細胞タイプ又は特定の組織を認識する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体を含むことを特徴とする。

最後に、本発明は接合体を含んで成る免疫試薬に関し、この接合体は、所与のハプテンに対する親和性を有する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体に結合した、特定の生物体の特定の細胞

タイプ又は正常のもしくは病的な構成成分に対する親和性を有する抗体又は抗体断片特にモノクローナル抗体、並びに上記接合体に対応する及び放射能標識のため又は活性成分の結合のために適当な少なくとも1つの部位に対応する少なくとも2個のハプテンを含んで成す合成分子、を含んで成り、これらが共有結合により結合しており、そして前記合成分子が前記誘導体であることを特徴とする。

抗体接合体の記載は、それが二重特異的抗体、そしてさらに例えば組換体、クワドローム (quadromes) 又はポリドーム (polydomes) に関する限り、いかなる製造方法に対しても害とならない。

次に、例により本発明をさらに説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。

例1. N- $\alpha$ -DTPA-チロシル-N- $\epsilon$ -DTPA-リジン

45  $\mu$ mol のチロシル-リジンを 600  $\mu$ l の水に溶解し、そして 1 ml の DMSO 中 45  $\mu$ mol のトリエチル

マトグラフィーにより遊離せしめる。次に、このペプチドを例1に記載したようにしてDTPA環状無水物と反応せしめ、生ずる生成物をゲル濾過、イオン交換カラム上でのクロマトグラフィー及び高圧液体クロマトグラフィーにより精製し、これを前記のようにして同定する (最大 277nm、分子ピーク1174)。

例3. N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (ヒスタミン-サクシニル-グリシル) -リジルーチロシン

N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (グリシル) -リジルーチロシンを、例2に記載したようにして樹脂上で合成する。末端アミノ基の脱保護の後、DMF中 2.5 当量の無水コハク酸及び 2.5 当量のトリエチルアミンを樹脂に加える。これを周囲温度に2時間置き、洗浄し、そしてDMF中 2.6 当量のヒスタミン及び BOP の溶液並びに 3.5 当量のジイソプロピルーエチルアミンを加える。

これを再びインキュベートし、そして目的生成物を遊離せしめ、ゲル濾過及び高圧液体クロマトグラフィーにより精製し、そして生ずる生成物を

アミン及び 180  $\mu$ mol のDTPAの環状無水物の溶液に加える。

これを16時間周囲温度に置き、トリエチルアミンを用いてpHを約7に保持する。これをゲル濾過 (Biogel P4カラム) により精製する。抽出された生成物に対応する画分を回収し、そしてこれらをイオン交換カラム (mono Q Pharmacia) 上で及び C-18カラムを用いる高圧液体のクロマトグラフィーにより精製する。

生ずる生成物をUV分光法 (最大277nm)、及びマス・スペクトル法 (分子ピーク1060) により同定する。

例2. N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (DTPA-グリシル) -リジルーチロシン

1 g の N- $\alpha$ -BOC-O-ベンジルーチロシンから始まって、固相合成により常法に従って N- $\alpha$ -N- $\epsilon$ -ジ- (グリシル) -リジルーチロシンを調製する。

生ずる生成物を、液体弗化水素酸を用いて遊離せしめ、そしてこれをゲル濾過及び高圧液体クロ

UV分光法 (最大 200nm及び 277nm) 及びマス・スペクトル法 (分子ピーク810) により同定する。

例4. インジウム-111 による例1の誘導体の標識化

例1の生成物を 100mMアセテート及び10mMクエン酸緩衝液 (pH5) 中に 0.5  $\mu$ Mに溶解する。この溶液50  $\mu$ lに 0.5 mCi のインジウム-111 トリクロリド (50  $\mu$ lの50mM塩酸中) を加え、そしてこれを 37°Cにて16時間インキュベートする。

次に、過剰の非放射性  $\text{InCl}_3$  (100mMクエン酸緩衝液 (pH5) 中 1 mMの溶液10  $\mu$ l) を加えて、例1の誘導体の2個のキレート化基を飽和する。

例1の標識された誘導体を、注射の直前に、20 mM HEPES, 150mM  $\text{NaCl}$ , 10  $\mu$ M EDTA (pH7.4) 溶液を用いて要求される活性まで希釈する。

例5. 抗-黒色腫抗-DTPAインジウム二重特異性接合体及びインジウム111により標識されたN- $\alpha$ -DTPA-チロシル-N- $\epsilon$ -DTPA-リジンを用いて、ヌードマウスに移植されたヒト黒色腫の放射免疫シンチグラフィ

$3 \times 10^4$  個のヒト黒色腫細胞 (A375) をヌードマウスの腹部に皮下注射する。3~4週間後、マ

ウスに0.5～2 gの腫瘍が生ずる。次にこれらのマウスに、ヘテロ二官能試薬EMCSを用いて抗-DTPA-インジウム抗体(マウスモノクローナル抗体IgG<sub>1</sub>, λ)の還元されたF(ab)'<sub>2</sub>断片にヒト抗メラノーマ抗体(マウスモノクローナル抗体IgG<sub>1</sub>, κ)のF(ab)'<sub>2</sub>断片の化学的カップリングにより調製された二重特異性接合体2～10 μgを注射する。

24時間後、マウスにインジウム111で標識された例1の誘導体10 μCiを注射する。次に、中エネルギー高解像コリメーターを備えたSopha Medical Gammatome 2ガンマカメラを用いて選択された間隔で像を得、あるいは動物を殺しそして主要な器官及び腫瘍をガンマカウンターを用いてインジウム111に関連する放射能について測定する。

例1の標識された誘導体の注射の数分間後、ガンマカメラにより生成される像上に腫瘍を観察することが可能である。循環する放射能の大部分が24時間以内に除去され、他方腫瘍に結合した放射能は数時間以内に確立されそして少なくとも2

日間安定に残留する。

放射能の非特異的蓄積は本質的に腎臓に限定される。

器官及び腫瘍中で24時間後に測定される放射能は腎臓(T/O=0.7)を除くすべての器官において高い腫瘍/器官比率(T/O>3)を示す。二重特異性抗体接合体の注射なくしては腫瘍は有意な量の放射能を蓄積しなかった事実又は接合体が他の腫瘍と関連する抗原に特異的であったか否かの観点から、腫瘍結合は特異的であった。例1の誘導体ではなくインジウム-111-標識DTPA(抗-インジウム-DTPAにより高親和性をもって認識される例1の誘導体の一価類似体)が注射されれば、放射能は非常に急速に排泄されそして特異的結合はほとんど観察されない。

抗-黒色腫抗体の直接ラベルされたF(ab)'<sub>2</sub>断片が注射される場合、腫瘍への特異的結合が観察されるが、しかし循環する放射能は一層徐々に除去され、そして24時間内の腫瘍/器官比はより低い(0.4と7の間)。腎臓及び肝臓における非

特異的結合は特に高い(それぞれT/O=0.4及び1.5)。

結論として、本発明の誘導体は他の直接及び間接可視化技法に比べて顕著な結果を与える。

#### 例6. 動物におけるプローブへの寛容性

10ナノモルに相当する量、すなわち、非放射性インジウムとあらかじめ錯化した化合物1及び2、並びに化合物3の放射免疫シンチグラフィのために必要な量の約10,000倍をBALB/cマウスに投与する。次に、これらのマウスを16日間通常の飼育条件下で観察する。毒性の兆候は観察されず、そしてこれらの動物の体重増加は対象動物のバッチのそれと有意に異なる。

#### 例7. インジウム-111により標識された化合物1とジ-(DNP-lys)-DTPAとの間のマウスにおける腫瘍標識の比較

例5と同様にして実験を行うが、マウスに前記の誘導体1ではなくインジウム-111でラベルされたジ-(DNP-lys)-DTPA(フランス特許出願86.13146の誘導体1)を与える。プローブを注射して3時間後、マウスを解剖し、そして主たる器

官及び腫瘍のガンマ放射能をカウントする。腫瘍が、本発明の例1の2つの化合物について得られたそれと同等の量の放射能を蓄積することが観察された。しかしながら、下記の表により示されるように、過剰の放射能の除去は本発明の化合物について実質的により迅速である。

放射能標識されたプローブの注射の3時間後の腫瘍における(cpm/g)/器官における(cpm/g)のコントラスト		
器 官	例 1 の 新 規 プローブ誘導体	従来技術の既存のプローブ誘導体
血 漿	1.7	0.2
腎 臓	3.5	1.0
肝 臓	10.8	1.3
脾 臓	12.7	1.8
肺	8.2	0.9
心 臓	14.9	2.1

従って、腫瘍対器官のコントラストは、従来技術の誘導体に比べて本発明の誘導体において非常に良好である。

例 8.  $\frac{N-\alpha\text{-アセチル}, N-\epsilon\text{-DTPA}, L\text{-リ}}{\text{ジル}-L\text{-チロシル}-N-\epsilon\text{-DTPA}-L\text{-}} \\ \text{リジル}-\text{アミド}$

上記の好ましい生成物（最大 277nm、分子ピーク 1228）を例 2 に記載したのと同じ方法を用いて調製する。

この誘導体は例 1 の生成物の性質に非常によく似た性質を有する。

例 9.  $\frac{N-\alpha\text{-アセチル}, N-\epsilon\text{-}(\text{ヒスタミン})}{\text{-サクシニル-グリシル-L-リジル-L-}} \\ \text{-チロシル-N-\epsilon\text{-}(\text{ヒスタミン-サクシニル-グリシル})-L\text{-リジル}-\text{アミド}}$

上記の生成物（最大 220nm 及び 277nm、並びに分子ピーク 978）を例 3 に記載したのと同様にして製造する。

# 第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>		識別記号	庁内整理番号
C 07 K	5/02	ZNA Z	8318-4H
G 01 N	33/53	J	7906-2G
	33/532	A	7906-2G
// A 61 K	39/00	C	8829-4C
G 01 N	33/577	A	9015-2G

⑦発明者 ジヤン-マール ル フランス国, 13009 マルセイユ, アブニユ ミレイユ  
ドウサル 25